

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Verhalten einzelner Enzyme im Serum nach experimentellem Lebertrauma

Beitrag zur Diagnostik der Leberruptur

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Wolfgang Börner

aus Gießen

Marburg 1967

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Verhalten einzelner Enzyme im Serum nach experimentellem Lebertrauma

Beitrag zur Diagnostik der Leberruptur

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

**in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn**

vorgelegt von

Wolfgang Börner

aus Gießen

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am 17. 5. 1967
Dekan: Prof. Dr. med. et med. dent. H. Heuser
Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher
Correferent: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1 Möglichkeiten der klinischen Diagnostik der Leberruptur	1
1.2 Experimentelle und klinische Untersuchungen beim stumpfen Bauchtrauma	2
1.3 Problemstellung	3
2. <u>METHODE</u>	3
2.1 Versuchsanordnung	3
2.11 Tiermaterial	3
2.12 Narkose	4
2.13 Operationsmethode und postoperative Behandlung	4
2.131 Tiere zur Lebertraumatisierung	4
2.132 Tiere zur Bestimmung der Halbwertszeiten einzelner Enzyme	4
2.133 Kontrolltiere	5
2.134 Untersuchungsproben	5
2.1341 Blutentnahmen	5
2.1342 Gewebsentnahmen	5
2.2 Untersuchungsmethoden	6
2.21 Bestimmung der Größe des Lebertraumas	6
2.22 Aufbereitung der Leber-PE.	6

	Seite
2.23 Enzymaktivitätsmessung	7
2.24 Bestimmung des löslichen Proteins	7
2.25 Normalwerte	10
2.26 Hilfsgrößen	10
2.261 Bilirubin	10
2.262 Leucocyten	10
2.263 Histologie	10
3. <u>ERGEBNISSE</u>	11
3.1 Allgemeines	11
3.2 Größe des traumatisierten Lebergewebes	11
3.21 Schematisch-zeichnerische Bestimmung	11
3.22 Rechnerische Bestimmung	12
3.3 Enzymaktivitäten im Serum	13
3.4 Enzymaktivitäten in der Leber	14
3.5 Hilfsgrößen	14
3.51 Bilirubin	14
3.52 Leucocyten	15
3.53 Histologie	15
3.6 Eliminationsrate einzelner Enzyme	15
3.7 Kontrolltiere	16
4. <u>DISKUSSION</u>	18
4.1 Begründung der Versuchsanordnung	18
4.2 Aussagemöglichkeiten des Enzymverhaltens im Serum	18

	Seite
4.3 Rechnerische Erfassung der Traumagröße aus dem Enzymverhalten im Serum	23
4.4 Übertragbarkeit auf den Menschen	24
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	24
6. <u>LITERATUR</u>	26

Verzeichnis der Tabellen

Nr.	Text	Seite
1	Gemessene Größen	5
2	Ansätze zur Bestimmung der Enzymaktivitäten in der Leber	8
3	Ansätze zur Bestimmung der Enzymaktivitäten im Serum	9
4	Normalwerte	10
5	Ergebnisse	11
6	Lokalisation und Ausmaß des Traumas	12
7	Lebergewichte	13
8	Enzymaktivitäten im Serum	13a,
9	Enzymaktivitäten in der Leber	14
10	Leucocyten	16
11	Eliminationsgeschwindigkeiten einzelner Enzyme	17
12	Enzymaktivitäten der Kontrolltiere	17
13	Enzymgehalt einzelner menschlicher Organe	20
14	Verhalten des Konzentrationsgradienten zum Auftreten der Maximalwerte	22
15	Vergleich der theoretisch und durch Wiegen ermittelten Traumagrößen	23

Verzeichnis der Abbildungen

Nr.	Text	Seite
1	Symptome der Leberruptur	1a
2 + 3	Ausmaß des Lebertraumas	11a, b
4	Enzymaktivitäten im Serum nach experimentellem Lebertrauma	13
5	Eliminationsgeschwindigkeit einzelner Enzyme	15
6	Mikrophotogramme eines traumati- sierten Lebergebietes	15a
7	Veränderungen des Enzymmusters im Serum nach Lebertrauma	21
8	Korrelationskurve	23a

Benutzte Abkürzungen

ALD	Aldolase
EZ	Extrazellulärraum
FDP	Fructose-1,6-Diphosphat
GDH	α -Glycerophosphat-Dehydrogenase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
KGS	α -Keto-Glutarat
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MDH	Malat-Dehydrogenase
NADH ₂	Diphosphopyridinnucleotid, reduziert
PE	Probeexcision
P-P	Kalium-Phosphat-Puffer
SCHe	Serum-Cholinesterase
SDH (SODH)	Sorbit-Dehydrogenase
TIM	Triosephosphat-Isomerase
TRAP	Triaethanolamin-Puffer

1. EINLEITUNG

Die hohe Mortalität bei Leberrupturen nach stumpfen Bauchtraumen ließ es notwendig erscheinen, eine neue Methode für eine schnelle Diagnosestellung zu erproben. Bei unbehandelten bzw. konservativ behandelten Patienten liegt die Sterblichkeitsziffer annähernd bei 100 %. Nach REIFFERSCHIED (1957) ist die Mortalität der behandelten Leberverletzungen von 61 % vor 1945 auf 23 % nach 1945 zurückgegangen. THÖLE stellte 1912 fest, daß die Prognose mit zunehmendem Intervall zwischen Trauma und Versorgung immer ungünstiger wird. Die Verluste sollen dabei pro Stunde um etwa 5 % zunehmen. FRANZ (1958) gab an, daß in den ersten 6 Stunden nach dem Trauma 39,5 % ihren Verletzungen erlagen. Hieraus wird die Notwendigkeit einer exakten Frühdiagnose deutlich, was aber durch die Inkonstanz der Symptome große Schwierigkeiten bereitet.

1.1 Möglichkeiten der klinischen Diagnostik der Leberruptur:

Zunächst stehen die QUETSCHUNG und der SCHOCK im Vordergrund. Bleibt der Schock bestehen, so wird man an eine innere BLUTUNG denken müssen. Da die Bauchdecken in jedem Fall reflektorisch gespannt sind, ist die Frage, ob diese MUSKELABWEHRSPANNUNG durch den Reiz eines Blutergusses oder rein traumatisch-reflektorisch entstanden ist, schwer zu entscheiden. Eine TEMPERATURERHÖHUNG kann durch die Resorption einer inneren Blutung bedingt sein, sie kann aber auch gänzlich fehlen. Ergibt die dauernde Kontrolle des BLUTDRUCKES ständig sinkende Werte, so ist dies der sicherste Hinweis auf eine innere Blutung. Durch den Schock ist der PULS meist klein und beschleunigt. Wenn nach BALDRICH (1956) innerhalb von 3 Stunden keine Erholung eintritt, ist ebenfalls an eine Blutung zu denken. Auf der anderen Seite kann ausgetretene Galle die Symptome des Schocks verschleiern, indem sie eine BRADYCARDIE bewirkt. FRANCU (1941) ist der Ansicht, daß diese Bradycardie nur bei einer reinen Leberruptur auftritt, dagegen nicht bei der Mitverletzung anderer Organe. STERN (1930) hingegen wies darauf hin, daß die Bradycardie auch bei anderen Verletzungen gefunden wird und somit kaum differentialdiagnostische Bedeutung hat. Relativ selten ist eine abnorme DÄMPFUNG hinweisend auf einen Bluterguß. Die Verletzung von Phrenicusfasern in der Leberkapsel kann einen rechtsseitigen SCHULTER-

SCHMERZ (über den N. cutaneus scapulae, der wie der N. phrenicus aus C4 entspringt) bewirken. Der lokale Tastbefund kann bei einer gewöhnlichen Quetschung (ohne Leberruptur) starke SCHMERZEN hervorrufen, die bei einer Zerreißung von Leberparenchym (was keine Schmerzempfindung zeigt) fehlen kann. Der seltene IKTERUS tritt frühestens nach 24 Stunden in Erscheinung. Er ist somit nicht als Frühsymptom zu verwerten. Typischer dagegen ist eine posthämorrhagische LEUCOCYTOSE, die in wenigen Stunden Werte von 18 - 20 000 erreichen kann. Der Hb-Spiegel hinkt nach. Die spezifischen LEBERFUNKTIONSPROBEN sind ebenfalls nicht zuverlässig, da durch das Trauma weder Bromsulfaleinretention, Galaktosetoleranz noch Prothrombinzeit merklich gestört sind, selbst wenn 50 % der Leber ausfallen (MARTIN 1947)). SALEM, WEWALKA und WURNIG beschrieben 1953 das Auftreten einer posttraumatischen CYSTINURIE, die im Gegensatz zur angeborenen Form keine Erhöhung von Arginin und Lysin zeigt. REIFFERSCHIED (1957) gab die in Abb. 1 dargestellten Prozentzahlen der wichtigsten Symptome unter Berücksichtigung von 2320 Fällen seit 1912, wobei er ANDERSSON (1925), BACHY (1933), CARSTEN (1946), DÜMCHEN (1949), ERDELY (1926), GLASS u.a. (1955), v. HABERER (1947), KRIEG (1936), LAMB (1939), SCHUCHART (1936), SCOTT (1951), SENTZKE (1936), SKÄPINGER (1950), SLANY (1948), SPARKMAN (1954), STOCKER (1934), WYSS (1929) und eigene Fälle zusammenfaßte.

Diese Skala von Frühsymptomen wurde seit 1963 durch Arbeiten ergänzt, die entweder experimentell oder im Rahmen klinischer Untersuchungen beim stumpfen Bauchtrauma Hinweise auf ein charakteristisches Enzymverhalten im Serum gaben.

1.2 EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN BEIM STUMPFEN BAUCHTRAUMA:

SPÄGLER untersuchte 1963 das Verhalten von GOT, GPT und SChe bei Kaninchen nach verschiedenartiger Traumatisierung der Leber. Er stellte fest, daß Lebertraumen sehr rasch zu Aktivitätserhöhungen der GOT und GPT führen, ferner, daß die SChe eher vermindert wird. Diese Veränderungen sind nach Quetschtraumen sehr ausgeprägt, nach Stichverletzung und Teilresektion jedoch weniger markant. Die GOT zeigte eine stärkere Veränderung ihrer Aktivität im Serum als die GPT und wird daher von dem Autor für die Beurteilung von Lebertraumen empfohlen.

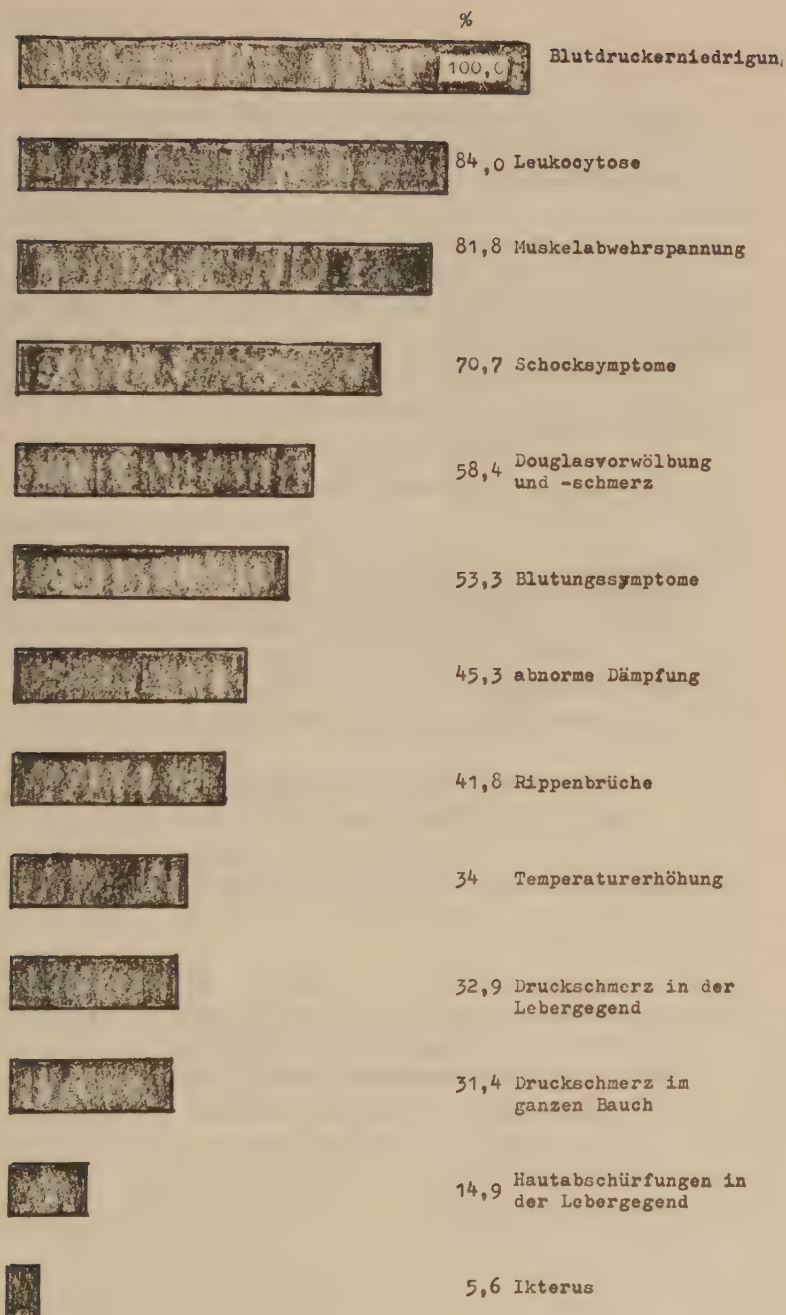


Abb.1:Symptome der Leberruptur(2320 Fälle,nach Reifferscheid

FILIPPA (1964) zitiert den Fall einer traumatischen Leber-ruptur, bei dem 3 Tage nach dem Unfall erhöhte Werte der GLDH, GOT, GPT und kaum erhöhte Werte der PFA und der SDH vorlagen.

SCHRAMM (1964) berichtete über 39 Patienten, die ein stumpfes Bauchtrauma erlitten hatten. 28 Patienten ohne klinische Symptome wiesen normale GOT-, GPT- und SDH-Werte auf, 7 teilweise schwerverletzte zeigten Enzymwerte an der oberen Grenze der Norm. Unter 4 Patienten mit deutlichem Oberbauchbefund und deutlicher Enzymaktivitätserhöhung im Serum wurden bei einer Leberruptur die höchsten Werte gemessen.

Aus dem Dargestellten ergibt sich folgende

1.3 Problemstellung:

Darf eine Korrelation zwischen Größe der Leberverletzung und Aktivitätszunahme einzelner Enzyme im Serum angenommen und als Untersuchungsmethode eingeführt werden? Um dies zu entscheiden, müssen folgende Punkte geklärt werden:

- 1.) Kann die Enzymelimination das Lebertraumamuster in den für die Diagnose wichtigen ersten Stunden erheblich verfälschen?
- 2.) Besteht im Tierexperiment eine Korrelation zwischen Traumagröße der Leber und dem Verhalten der Enzymaktivitäten im Serum?
- 3.) Lassen sich die Ergebnisse auf den Menschen übertragen?

2. METHODE

2.1 VERSUCHSANORDNUNG:

2.11 Zu den Untersuchungen wurden insgesamt 14 gesunde Bastardhunde beiderlei Geschlechts herangezogen: 6 Tiere, bei denen die Lebertraumatisierung durchgeführt wurde, 6 Tiere zur Bestimmung der Halbwertszeit einzelner Enzyme und 3 Kontrolltiere. Die Tiere wogen zwischen 15,8 und 23 kg.

2.12 NARKOSE:

Die Narkose erfolgte durch intravenöse Gabe von Nembutal^R (Pentobarbital) in einer Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht. Eine Praemedikation erfolgte nicht. Die Nembutalgabe reichte in der Regel aus, um das Tier 40 - 50 min. in der Narkose zu halten. Nachträgliche Gaben waren nicht erforderlich. Eine Beatmung wurde nicht durchgeführt.

2.13 OPERATIONSMETHODE UND POSTOPERATIVE BEHANDLUNG (3 Gruppen):

2.131 Tiere zur Lebertraumatisierung (6):

EINGRIFF: Von einem Rippenbogenrandschnitt aus erfolgte die schichtweise Eröffnung des Peritoneums. Die Leber wurde zunächst teilweise hervordrückt und eine Leberrandprobeexcision auf typische Weise vorgenommen. Die Traumatisierung der Leber wurde durch Quetschen mit einer breiten Quetschzange vorgenommen, wobei eine grobe Abstufung der Größe des zerstörten Leberparenchymgewebes dadurch erzielt wurde, daß man die Zahl der Quetschungen pro Lappen bzw. die Zahl der gequetschten Lappen variierte. Eine exakte quantitative Abstufung des Traumas erwies sich als nicht möglich, die Größe des traumatisierten Gewebes wurde vielmehr sekundär bestimmt (s. 2.21).

POSTOPERATIVE BEHANDLUNG: In den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff erhielt das Tier lediglich Flüssigkeit nach Bedarf. Normale Kost wurde vom ersten Tage nach der Operation angeboten. Sobald sich das Tier von dem Eingriff erholt hatte, wurde es wieder im Gemeinschaftszwinger gehalten. Am 8. - 10. Tag tötete man die Hunde mit einer Überdosis Nembutal, falls sie nicht schon eher starben.

2.132 Tiere zur Bestimmung der Halbwertszeit einzelner Enzyme (5):

Nach einer Leber-Probeexcision wurde das Material unter sterilen Bedingungen in Kochsalzeiskühlung homogenisiert und dem gleichen Tier reinjiziert.

2.133 Kontrolltiere (3):

Bei dieser Gruppe wurde lediglich eine Laparotomie mit Leber-PE. durchgeführt.

2.134 Untersuchungsproben:

2.1341 Blutentnahmen:

Vor Narkosebeginn wurde Blut der Vena femoralis entnommen. Alle folgenden Abnahmen erfolgten über einen in die Vena jugularis eingeführten und für die Versuchsdauer verbleibenden Katheter. Diesem wurde direkt nach dem Eingriff, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h später und an jedem folgenden Tage Blut entnommen.

2.1342 Gewebsentnahmen:

Das Lebergewebe wurde zu Beginn des operativen Eingriffs vor der Traumatisierung durch Leberrandkeilexcision gewonnen (unter 200 mg).

Gemessen Z e i t p u n k t

	Praeop.	postop.														
		0	1	2	4	8	12	24	2	3	4	5	6	7	8	10
		Stunden							Tage							
-GOT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-GPT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-GLDH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-LDH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-ALD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-SODH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Leber-GOT	+															
-GPT	+															
-GLDH	+															
-LDH	+															
-ALD	+															
-SODH	+															
Leucocyten		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bilirubin		(	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	)

Tab. 1: Gemessene Größen in Abhängigkeit von der Zeit.

2.2 UNTERSUCHUNGSMETHODEN:

2.21 BESTIMMUNG DER GRÖSSE DES LEBERTRAUMAS:

Nach dem Tod des Tieres (gewöhnlich nach 8 bzw. 10 Tagen) wurde die Leber in toto entnommen, photographiert, die Größe des traumatisierten Gewebes in ein Leberschema eingetragen und das Organ anschließend in 10 %iger Formol-lösung fixiert. Die Größe des geschädigten Gebietes konnte nach folgender Relation errechnet werden:

$$L_{fr} : L_{tr} = L_{fi} : N \times F$$

L_{fr} = Leberfrischgewicht

L_{tr} = Traumatisierter Leberanteil

L_{fi} = Gesamtgewicht der fixierten Leber

N = Gewicht des geschädigten, fixierten
Lebergebietes

F = 2, d. h. der Korrekturfaktor, der ab dem
4. - 5. Tage die Verschiebung der Gewichts-
verhältnisse durch narbige Schrumpfung des
traumatisierten Leberanteils ausgleicht. Der
Faktor fällt lediglich für das Tier weg, das
innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff
starb (Tier III).

Ein Wiegen des traumatisierten Gebietes direkt nach Entnahme des Organs wurde nicht vorgenommen, da nach Fixierung eine genauere Abgrenzbarkeit dieses Anteils exaktere Werte erwarten ließ.

2.22 AUFBEREITUNG DER LEBER-PE.:

Das Gewebe wurde durch 2 min. Homogenisation im Ultraturrax-Homogenisator (Firma Janke und Kunkel, Staufen i. Breisgau) unter Kochsalz-Eiskühlung in 0,15 M NaCl 0,01 ml/mg Gewebsfeuchtgewicht aufgeschlossen. Anschließend Zentrifugation für 20 min. bei 18 000 g und +2° C.. Der Überstand wurde zur Enzymbestimmung verwandt.

2.23 ENZYMAKTIVITÄTSMESSUNG:

Die Enzymaktivitätsbestimmung erfolgte im optischen Test nach WARBURG (1935, 1948) und BEISENHERZ u. Mit. (1951). Photometer Eppendorf, Wellenlänge 366 mμ, Meßtemperatur 25° C.. Gesamttestvolumen 1 ml, pH 7,5. Die Aktivitätsbestimmungen führten wir in Ansätzen nach SCHMIDT und SCHMIDT (1963) durch. Es handelt sich um Modifikationen nach KARMEN (1955), WROBLEWSKI und LADUE (1956), KUBOWITZ und OTT (1943), HOLZER u. Mit. (1955), OCHOA (1958), BEISENHERZ u. Mit. (1953). Die Prinzipien der Tests und die Ansätze sind im Folgenden dargestellt:

GLDH	katalysiert:	α -Ketoglutarat + NH_4^+ + NADH $\rightleftharpoons$ L-(+)-Glutamat + NAD^+ + H_2O
		Die Verschiebung des NADH-Absorptionsmaximums bei 340 mμ durch Oxydation von NADH dient als Indikator.
GOT	katalysiert:	α -Ketoglutarat + Asparginat $\rightleftharpoons$ Oxalacetat + Glutamat
	Indikatorreaktion:	Oxalacetat + NADH + H^+ $\xrightleftharpoons{\text{MDH}}$ Malat + NAD^+
GPT	katalysiert:	α -Ketoglutarat + Alanin $\rightleftharpoons$ Pyruvat + Glutamat
	Indikatorreaktion:	Pyruvat + NADH + H^+ $\xrightleftharpoons{\text{LDH}}$ Lactat + NAD^+
SDH	katalysiert:	D-Sorbit + NAD^+ $\rightleftharpoons$ D-Fructose + NADH + H^+
	Indikator:	s. GLDH
LDH	katalysiert:	Lactat + NAD^+ $\rightleftharpoons$ Pyruvat + NADH + H^+
	Indikator:	s. GLDH
ALD	katalysiert:	Fructose 1-6-Phosphat $\rightleftharpoons$ Glycerinaldehydphosphat + Dioxyacetonphosphat
	Indikatorreaktion:	2 Dioxyacetonphosphat + 2 NADH + 2 H^+ $\rightleftharpoons$ 2 α -Glycerophosphat + 2 NAD^+

2.24 Die Bestimmung des löslichen Proteins wurde nach WEICHSELBAUM durchgeführt:

4,9 ml phys. NaCl, 0,1 ml Homo, 5,0 ml Biuret; 30 min. stehen lassen, dann Messung der Extinktion in 20 mm Küvetten mit Filter Hg 546 gegen die Blindprobe (5,0 ml NaCl, 5,0 ml Biuret).

$E \times 19 = \text{g Eiweiß/100 ml Homogenat.}$

	GOT	GPT	ALD	LDH	GLDH	SDH
NADH ₂	0,06	0,05	0,04	0,05	0,03	0,05
P-P	1,7	1,4				
Trap			1,74	1,9	1,81	1,45
KGS	0,04	0,05			0,05	
MDH	0,05					
LDH		0,05				
GDH-TIM			0,02			
Trilon					0,05	
Ammonsulfat					0,01	
Homo	0,05	0,05	0,1	0,02	0,05	0,1
Aspartat	0,1					
Alanin		0,4				
Pyruvat				0,03		
FDP			0,1			
Fructose						0,4

Tab. 2: Ansätze zur Bestimmung der Enzymaktivitäten
in der Leber (Angaben in ml).

	GOT	GPT	ALD	LDH	GLDH	SDH
NADH ₂	0,06	0,06	0,05	0,05	0,03	0,05
P-P	1,26	0,93				
Trap			1,32	1,42	1,28	1,04
KGS	0,04	0,06			0,04	
MDH	0,04					
LDH		0,05				
GDH-TIM			0,02			
Trilon					0,04	
Ammonsulfat					0,10	
Serum	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Aspartat	0,1					
Alanin		0,4				
LDH			0,01		0,01	0,01
Pyruvat				0,03		
FDP			0,1			
Fructose						0,4

Tab. 3: Ansätze zur Bestimmung der Enzymaktivitäten
im Serum (Angaben in ml).

Die Angabe der Aktivitäten erfolgt in mU/ml Serum bzw. in mU/mg löslichem Protein (1 U = Umsatz von 1 M Substrat/min. bei 25° C.). Der optische Test wurde mit dem Photometer Eppendorf durchgeführt.

2.25 Über die Verteilung der Enzymnormwerte im Serum des Hundes unterrichtet Tab. 4:

Enzym	Zahl der Bestimmungen (Hunde)	Mittel	Streuung
GOT	14	7,13	$\pm 3,01$
GPT	14	10,98	$\pm 4,13$
ALD	14	12,22	$\pm 4,4$
LDH	16	67,5	$\pm 23,2$
GLDH	20	2,37	$\pm 0,27$
SDH	10	3,0	$\pm 1,2$

2.26 Als Hilfsgrößen wurden herangezogen:

2.261 BILIRUBIN: Die Bestimmung wurde nach der von JEN-DRASSIK (1938), JAKOBI und MERTENS (1949) und WITH (1943) beschriebenen Methode durchgeführt: 1,0 ml Serum, 2,0 ml Coffeemischung, 0,5 ml Diazogemisch (im Blindansatz 0,5 ml H₂O) - 10 min. stehen lassen - 1,5 ml Fehling II-5 min. stehen lassen, dann Messung der Extinktion in 10 mm Küvetten mit Filter Hg 578 gegen den Blindwert.
 $E \times 4,59 = \text{mg\% Bilirubin/1,0 ml Abnahme.}$

2.262 LEUCOCYTEN: Das Zählen der Leucocyten erfolgte in der gebräuchlichen Zählkammer nach Zeiss/Thomae. Es wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt.

2.263 HISTOLOGIE: Die Leber wurde innerhalb einer Stunde nach dem Tode in 10 %iger Formalinlösung fixiert. Von jeder Leber wurden aus dem traumatisierten Parenchymgebiet mehrere ca. 0,5 cm dicke Stücke in Paraffin einge-

bettet und 4 - 6 μ dicke Schnitte hergestellt. Die Schnitte wurden mit Haematoxil_in-Eosin, nach van GIESON und mit Trichrom nach GOLDNER gefärbt. Die Mikrofotogramme erfolgten mit dem Photomikroskop der Fa. Carl Zeiss bei 25,2 bzw. 62-facher Vergrößerung.

3. ERGEBNISSE

3.1 ALLGEMEINES:

3 der 6 operierten Tiere starben 24 Stunden, 5 bzw. 8 Tage postoperativ. Die übrigen drei wurden 8 bzw. 10 Tage nach dem Eingriff getötet. Die Kontrolltiere überlebten den Beobachtungszeitraum von 10 Tagen komplikationsfrei. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 zusammengefaßt:

Hund	Lebensdauer	Todesursache	besondere Befunde
I	10 Tage	getötet durch Nembutal	Ø
II	10 Tage	getötet	Ø
III	24 Stunden	Hämorrhagischer Schock	Hämascos Bilirubin 1,6 mg%
IV	8 Tage	unbekannt	nach 5 Tagen Platzbauch
V	5 Tage	unbekannt	nach 4 Tagen Platzbauch Bilirubin 5,1 mg%
VI	8 Tage	getötet	Ø

3.2 GRÖSSE DES TRAUMATISIERTEN LEBERGEWEBES:

3.2.1 Die Größe dieses Gebietes ist in den folgenden

Zeichnungen festgehalten: Abb. 2 und 3.

Es liegt bei Hund 1 im li. Lobus. Die eingezeichnete Vernarbung am Lobus quadratus entspricht dem Stück Leber, das als Probeexcision entnommen wurde. Bei Hund 2 wählte man den re. Lobus für eine wesentlich stärkere Traumatisierung aus.

Hund 3 wurde noch stärker geschädigt: Neben dem Gebiet von Hund 2 nahm man den Eingriff noch an Teilen des Lobus quadratus und des li. Lobus vor. Der 4. Hund wurde an den gleichen Leberanteilen wie Hund 3 geschädigt. Bei den Hunden 5 und 6 wurden die gleichen Areale traumatisiert (re. l. centralis, li. l. centr., re. l.), lediglich in dem Ausmaß des Eingriffes variiert.

Hund	Eingriff	Ausmaß	Gesamtausmaß
	mm		
I	li l	wenig	wenig
II	re l centr.	etwa zur Hälfte	mittelstark
III	li l	wie H I	
	re l centr.	wie H II	
	l quadratus	wenig	stark
IV	wie H III		stark
V	re l centr.	über d. Hälfte	
	li l centr.	etwa d. Hälfte	
	re l	etwa d. Hälfte	sehr stark
VI	wie H V	stärker als H V	sehr stark

Tab. 6: Lokalisation und Ausmaß des Traumas.

3.22 RECHNERISCHE BESTIMMUNG: Nach dem Ansatz

$L_{fr}/L_{tr} = L_{fi}/N \times F$ ergeben sich folgende Gewichtsangaben für den geschädigten Parenchymanteil der Leber: (g)

Hund:	I	II	III	IV	V	VI
L_{tr} (g)	16,3	55,2	74,5	125,2	146,3	225,2



HUND 1



HUND 2



von ventral

HUND 3



von dorsal



von ventral

HUND 4



von dorsal

von dorsal

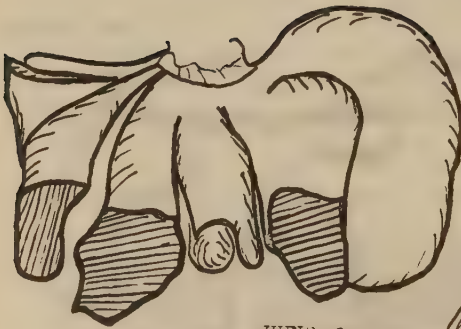


von ventral

HUND 5



von dorsal



HUND 6

von ventral



von dorsal

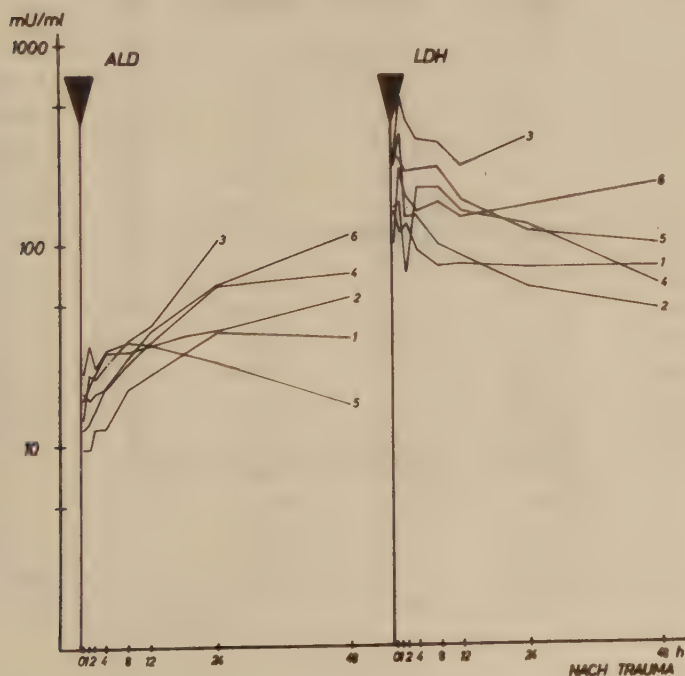
Hinsichtlich der Einzelwerte siehe Tab. 7:

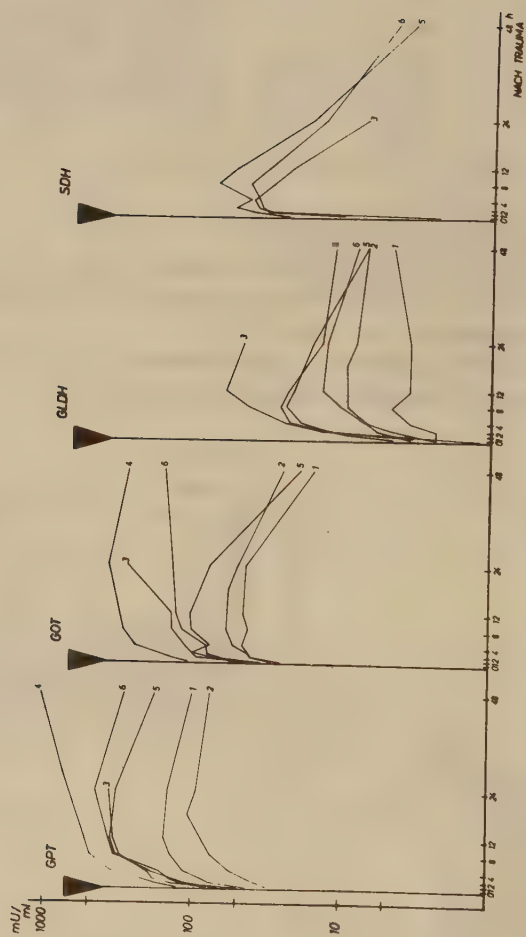
Hund	L _{fr}	L _{fi}	N	L _{tr}
I	575	490	7,1	16,3
II	450	400	31,2	55,2
III	440	410	69	74,5
IV	475	430	56,6	125,2
V	1100	935	62,2	146,3
VI	925	545	66,4	225,2

3.3 ENZYMAKTIVITÄTEN IM SERUM:

Die Aktivitätsverläufe der einzelnen gemessenen Enzyme prae und post Lebertrauma sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt (Tab. 8).

Eine graphische Darstellung der Enzymwerte der ersten drei Tage nach Traumatisierung zeigt Abb. 4.





Tab. 8: Enzymaktivitäten im Serum.

HUND 1 (Angaben in mU/ml Serum)					
Zeit	GLDH	GOT	GPT	LDH	ALD
praeop.	2,42	7,26	10,8		
postop.	2,42	27,8	43,5	145,4	9,6
1 h	2,42	41,1	76,3	115,1	9,6
2 h	2,42	43,5	85,2	127,2	12,1
4 h	3,63	48,4	113,6	93,9	12,1
8 h	4,84	44,6	140	77,1	19,3
12 h	3,63	48,7	156,3	79,1	22,9
24 h	3,63	46,6	148,1	75,1	36,3
48 h	4,84	16,2	103,5	75,1	33,8
72 h	2,42	34,5	81,2	73	47,1
96 h	7,26	18,2	81,2	46,6	25,4
120 h	3,63	6,0	54,8	38,5	18,1
144 h	2,42	4,0	49,6	67,7	15,7
10. Tag	1,21	2,4	24,2	40,4	8,4
HUND 2					
prae	2,42	9,6	3,6	99,9	18,1
post	3,63	30,3	31,4	245,4	22,9
1 h	4,84	42,3	42,3	351,4	31,4
2 h	6,05	43,5	42,3	136,3	24,2
4 h	7,26	56,8	55,6	139,3	29,0
8 h	9,68	62,9	75,1	99,9	29,0
18 h	9,68	60,9	107,5	72,7	35,0
24 h	8,47	52,7	95,5	60,6	37,5
50 h	7,26	26,3	79,1	46,6	54,4
69 h	4,84	10,1	60,0	42,6	53,2
92 h	4,84	2,0	48,7	123,8	37,5
116 h	3,02	7,2	41,1	58,8	29,0
140 h	1,21	3,7	24,2	30,4	20,5
164 h	2,42	3,63	15,7	35,0	15,7
10. Tag	2,42	4,84	4,84	31,4	18,1

HUND 3						
Zeit	GLDH	GOT	GPT	LDH	ALD	SDH
prae	2,4	3,6	9,6	89,3	9,6	2,4
post	1,2	36,3	49,6	263,9	13,3	10,8
1 h	4,8	98,0	135,5	557,7	22,9	33,8
2 h	14,5	129,7	180,5	419,7	21,7	41,1
4 h	25,4	117,7	196,0	332,2	25,4	44,7
8 h	47,1	144,4	303,0	321,1	33,8	32,6
12 h	65,3	144,4	339,3	242,2	39,9	24,2
24 h	50,8	290,8	363,6	339,3	106,4	7,26
HUND 4						
prae	3,0	8,4	13,3	224,2	9,6	
post	3,6	111,3	123,8	152,2	12,0	
1 h	4,8	146,1	182,7	158,3	12,7	
2 h	13,3	172,7	227,2	72,7	14,5	
4 h	24,2	257,5	354,5	190,8	19,3	
8 h	27,8	306,0	490,8	190,8	25,4	
12 h	24,2	327,2	527,2	144,1	32,6	
24 h	14,5	393,9	733,2	125,8	62,9	
48 h	12,1	296,9	1157,9	62,9	70,1	
72 h	6,0	57,5	812,0	42,6	35,0	
96 h	4,2	33,3	601,9	50,7	27,8	
120 h	9,6	52,7	515,1	50,7	18,1	
144 h	2,42	14,2	265,9	42,3	15,7	
168 h	2,42	12,1	215,1	89,3	16,9	
192 h	2,42	8,1	184,0	117,7	19,3	

HUND 5

Zeit	GLDH	GOT	GPT	LDH	ALD	SDH
prae	6,0	6,0	14,5	77,1	9,6	6,0
post	4,8	42,3	66,5	288,0	16,9	25,4
1 h	9,6	77,4	111,3	215,4	19,3	44,7
2 h	13,3	103,5	136,0	232,5	22,9	59,2
4 h	20,5	79,1	190,8	235,5	29,8	47,1
8 h	25,4	107,5	322,0	241,6	32,6	79,8
12 h	22,9	109,6	353,2	166,1	31,4	58,0
24 h	16,9	81,2	330,8	114,7	25,4	18,1
48 h	7,2	20,3	184,7	99,6	15,7	3,6
72 h	4,8	14,2	129,9	109,6	9,6	2,4
96 h	4,8	12,1	89,3	192,8	9,6	3,6
120 h	269,6	2036,6	1708,9	5938,8	115,1	312,0

HUND 6

prae	2,4	6,0	9,6			2,4
post	2,4	53,2	79,8	101,6	18,1	2,4
1 h	3,6	71,3	119,7	233,4	16,9	35,0
2 h	4,8	82,2	140,0	175,7	18,1	39,9
4 h	7,2	83,2	164,4	145,4	19,3	41,1
8 h	10,8	123,8	334,9	162,4	27,8	47,1
12 h	14,5	136,0	367,4	136,0	37,5	35,0
24 h	13,3	144,1	452,6	224,2	61,7	14,5
48 h	8,4	168,4	294,3	200,9	110,1	4,8
72 h	4,8	103,5	265,9	66,9	106,4	4,8
120 h	3,6	14,2	249,6	85,2	42,3	6,0
144 h	3,6	8,1	166,4	42,6	29,6	8,4
8. Tag	2,4	6,9	117,3	44,6	15,7	2,4

3.4 ENZYMAKTIVITÄTEN IN DER LEBER:

Für die Aktivität der gemessenen Enzyme in der Leber ergibt sich hinsichtlich der Aktivität pro g Frischgewicht bzw. der sogenannten spezifischen Aktivität folgendes Verteilungsmuster (Tab. 9):

a) mU/g Frischgewicht

Hund	I	II	III	IV	V	VI
GLDH	21.816	44.116	63.024	32.481	27.876	24.240
GOT	48.480	86.052	86.052	118.776	63.024	53.328
GPT	46.056	18.422	34.905	76.760	24.240	23.270
ALD	3.151	7.514	5.817	4.363	7.514	5.090
LDH	145.440	159.984	237.552	106.656	184.224	130.896
SDH	-	-	9.453	-	15.513	7.999
mg Extraktprotein	88	108	115	108	75	108

b) mU/g Frischgewicht mg Extraktprotein

GLDH	247,8	404,8	545,2	298,2	369,5	222,4
GOT	550,8	816,1	744,4	1089,7	835,6	489,2
GPT	523,3	169,1	301,1	704,2	321,3	213,5
ALD	35,7	68,1	50,3	40,3	99,4	46,7
LDH	1652,6	1467,8	2054	978,5	2443	1202
SDH	-	-	81,9	-	205	73,4

3.5 HILFSGRÖSSEN:

3.5.1 BILIRUBIN:

Bei 2 von 4 Tieren, bei denen während des Verlaufs Bilirubin gemessen wurde, trat eine Erhöhung über 1,5 mg% auf.

3.52 LEUCOCYTEN:

Die Ergebnisse der Leucocytenzählung sind in der folgenden Tab. 10 zusammengefaßt.

3.53 HISTOLOGIE:

Mehrere Tage nach der Traumatisierung zeigen die untersuchten geschädigten Parenchymbezirke infolge Narbenbildung einen typischen cirrhotischen Umbau.

3.6 ELIMINATIONSRATE DER ENZYME:

Die Ergebnisse sind in Tab. 11 und Abb. 5 dargestellt. Dabei wurden die Werte nach 5 min. = 100 % gesetzt. Bei 5 Hunden wurde die Elimination von LDH, GLDH, GOT und GPT nach Injektion eines Leberhomogenats vom gleichen Hunde gemessen. Alle Enzyme zeigen einen schnellen Abfall innerhalb der ersten Stunden. Nach 3 - 4 Stunden war gewöhnlich die Halbwertszeit überschritten. Lediglich die GPT zeigte bei den 5 Tieren eine Halbwertszeit jenseits der 24 Stunden-Grenze.

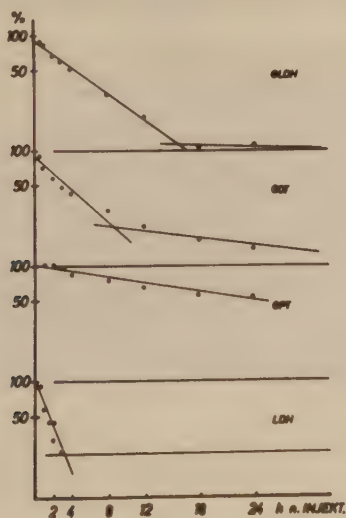


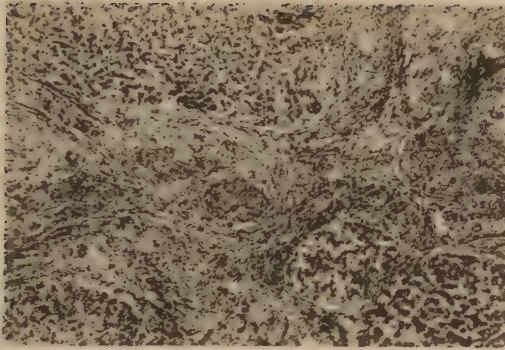
Abb. 5: Eliminationsgeschwindigkeit einzelner Enzyme, Angabe in % des Ausgangswertes.

3.7 Die Enzymaktivitäten der Kontrolltiere sind in Tab. 12 zusammengefaßt. Es ließen sich keine wesentlichen Erhöhungen der Aktivitäten im Serum nach Probelaparotomie und Leber-PE. nachweisen.

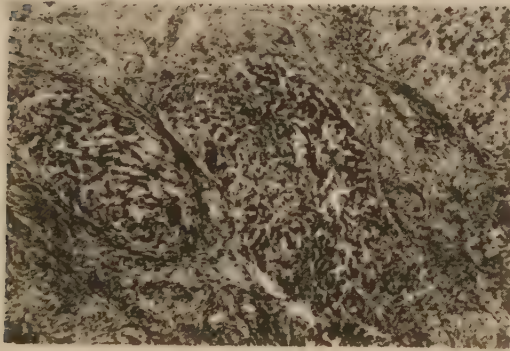
	H2	H3	H4	H5	H6
prae	6800				
post	6900	11300	4200	10500	5500
1 h	6800		5400	12300	5300
2 h		14900	5900	11300	8700
4 h	24800	15200	7700	20000	6900
8 h	21200	17800	6000	19500	6700
12 h	18900	18400	15900	18400	10000
24 h	15400	26800	16800		10700
48 h	15400	+	23700	8900	11400
72 h	10200		10200	8000	9900
96 h	8800		6600	13200	
120 h	7100		7600	+	8600
144 h	10400		7800		11500
168 h	11700		14700		
192 h			21700		16100

Tab. 10: Leucocytenwerte nach Lebertraumatisierung (pro mm³).

a



b



c

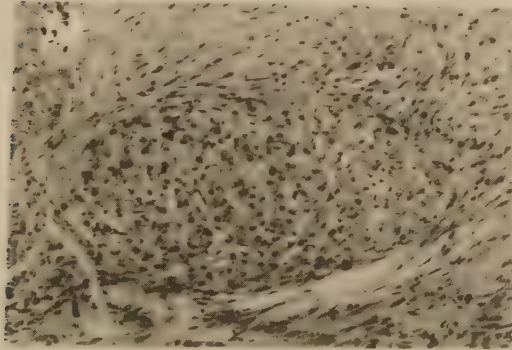


Abb.6: Mikrophotogramme aus traumatisiertem Lebergewebe,
Veränderungen 10 Tage post Trauma
Fbg. Trichrom (a u. b) bzw. H.E. (c)
Vergr. 25,2 bzw. 62 x

Stunden nach Injektion	GLDH	GOT	GPT	LDH	SDH
1/2	87	90	101	90	78
1	81	71	100	57	67
1 1/2	-	-	-	44	-
2	66	58	102	31	43
3	60	49	99	24	-
4	51	43	85	-	nicht verwertbar
8	31	30	75	-	
12	19	22	65	-	
18	11	17	56	-	
24	11	14	53	-	
48	2	9	39	-	

Tab. 11: Eliminationsgeschwindigkeit einzelner Enzyme.
Angabe in % des Ausgangswertes (100 % = 5-min.-
Wert nach i.v. Injektion von Leberhomogenat),
n = 5 Hunde.

	1	12	24	48 h postop.
ALD	12	12	35	13
GLDH	2,4	2,4	3,6	2,4
GOT	25	28	10	16
GPT	35	34	25	28
LDH	86	83	89	91

Tab. 12: Enzymaktivitäten der Kontrolltiere
(Durchschnittswerte, n = 2).

4. DISKUSSION

4.1 BEGRÜNDUNG DER VERSUCHSANORDNUNG:

Da es die Fragestellung verlangte, daß möglichst genaue Angaben über das Ausmaß der Leberruptur gemacht werden konnten, wurde der Eingriff nicht als Imitation des stumpfen Bauchtraumas - d. h. indirekte Traumatisierung der Leber ohne Laparotomie - vorgenommen. Selbst das direkte Quetschen mit der Zange ermöglichte kein standardisierbares Trauma, da die Dicke der Lebern und der daraus resultierende Quetschwinkel sehr stark variierten.

4.2 AUSSAGEMÖGLICHKEITEN DES ENZYMVERHALTENS IM SERUM:

Die diagnostische Verwertbarkeit charakteristischen Enzymverhaltens im Serum beruht auf drei Tatsachen:

- 1.) Organspezifität des Enzymverteilungsmusters;
- 2.) Quantitative bzw. qualitative Erfassung eines Zellschadens durch Berücksichtigung der Zell-Lokalisation;
- 3.) Heterogenität von Enzymprotein im Serum.

In jedem Gewebe und im Serum findet sich eine Gruppe bestimmter Enzyme in charakteristischer Verteilung nach Substratspezifität und Konzentration. BÜCHER hat der morphologischen Differenzierung der Gewebe die biochemische gegenübergestellt. Diese äußert sich darin, daß jedes Organ einen Satz typischer Enzyme in bestimmter Konzentration enthält. Tritt durch Zytolyse - sei es als Folge physiologischer Zellmauserung oder aufgrund pathologischer Prozesse - der Zellinhalt in den Extrazellulärraum über, so kann der normale Enzymbestand der Zelle nach einiger Zeit infolge Resorption im Serum in den organspezifischen Proportionen erscheinen und so Rückschlüsse auf das Ursprungsorgan zulassen. Diese wird immer dann möglich sein, wenn der ausgetretene Enzymbestand keine Veränderungen durch Sekundärreaktionen erfahren hat.

Eine zweite diagnostische Möglichkeit ist die qualitative und quantitative Beurteilung eines Zellschadens nach der Zell-Lokalisation von Enzymen. So wird eine schwere Schädigung des Zell-Stoffwechsels in der Leber anhand starker Aktivitätserhöhung der mitochondrialen GLDH im Serum ablesbar. Kann man einen Organschaden bis in kleinste Strukturen (Mitochondrien) durch Beobachtung von Enzymverteilungsmustern und organspezifischen Enzymproteinen aufdecken, so wird eine quantitative Aussage durch die Beobachtung des Enzymspiegels im Serum in der Zeiteinheit erzielt. Eine signifikante Änderung einer stationären Konzentration im Serum tritt immer dann auf, wenn die Einstromrate größer als die Elimination ist, wobei die Einstromgeschwindigkeit von Molekulargewicht und Konzentrationsgradienten der Enzyme, von der Masse der geschädigten Zellen und von der Größe der extrazellulären und vaskulären Durchspülung abhängig ist.

Die Ausnutzung der Heterogenität von Enzymproteinen im Serum führt zu dem dritten Weg der Organidentifizierung. Durch Untersuchung der strukturellen und katalytischen Eigenschaften von Enzymen hat man gefunden, daß Serumenzyme gleicher Substratspezifität ihrer Herkunft nach Unterschiede aufweisen. So läßt sich z. B. die Serum-LDH durch Chromatographie oder Ionenaustauscher in mindestens 5 Fraktionen zerlegen, die je nach Ursprungsorgan eine typische Verteilung zeigen. Dieser Weg wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht beschritten.

Für die Untersuchung wurden 6 relativ spezifische Enzyme ausgewählt, die nach Möglichkeit schon in den Routinebetrieb eines Labors aufgenommen sind. Als spezifisch wurden dabei diejenigen Enzyme angesehen, die im Verhältnis zu anderen Organen in der Leber in relativ hoher Aktivität vorliegen. Zur Demonstration der Verhältnisse ist in Tab. 13 für die GLDH, GOT und GPT der Enzymgehalt einzelner menschlicher Organe dargestellt.

	GLDH (2)	GOT (3)	GPT (3)
	mU/g Frischgewicht		
Leber	38610	142000	44000
Nierenrinde	6675 (1)		
Nierenmark	2286 (1)		
bzw. Niere		91000	19000
Lunge	2469	10000	700
Herzmuskel	1097	156000	7100
Skelettmuskel	548	99000	4800
Pankreas	530 (1)	28000	2000

Tab. 13: Enzymgehalt einzelner Organe des Menschen
((2) nach SCHMIDT und SCHMIDT (1962), (3) nach
WROBLEWSKI, LA DUE (1956), (1) Sektionsmaterial).

Als leberspezifische Enzyme wurden die GPT, GLDH und SDH angesehen, wogegen die GOT aufgrund ihrer gleichzeitig hohen Aktivität im Herz- und Skelettmuskel, die LDH und ALD durch ihre multilokuläre hohe Aktivität oder geringe Konzentration in der Leber als relativ unspezifisch bezeichnet wurden. Eine genaue Beurteilung der posttraumatischen Veränderungen der Enzymspiegel im Serum ist aber erst dann gegeben, wenn die Verzerrung des extrazellulären Enzymmusters durch die Enzymelimination berücksichtigt wird. Die von uns bestimmten Halbwertszeiten zeigen nur für die GPT eine langsame Eliminationsrate, die erst nach über 24 Stunden zu einem Aktivitätsverlust von 50 % des Ausgangswertes führte. Dagegen sind erhebliche Veränderungen der Aktivitäten im Serum für die LDH, GOT und GLDH aufgrund der hohen Ausscheidungsgeschwindigkeit zu erwarten.

Analysiert man nun die einzelnen Enzymaktivitäten im Serum nach dem Lebertrauma, so fällt bei allen Enzymen außer der ALD ein direkt nach der Leberläsion einsetzender deutlicher Aktivitätsanstieg auf. Da bei der gewählten Versuchsanordnung eine weitere Organschädigung ausgeschlossen ist, ist die Akti-

vitätsvermehrung mit Sicherheit auf den Austritt einzelner Enzyme aus dem traumatisierten Gebiet zurückzuführen. Der weitere Verlauf der Aktivitäten ist nicht durch einen gleichmäßigen Anstieg sämtlicher Enzyme charakterisiert. Es bilden sich vielmehr für die einzelnen Enzyme charakteristische Verläufe: Die GOT, GPT, GLDH und SDH steigen vorwiegend in den ersten 12 Stunden an, die LDH zeigt lediglich einen frühen Gipfel und die ALD nimmt nur langsam in ihrer Aktivität zu. Das Auftreten eines typischen leberähnlichen Enzymmusters im Serum kann hiermit nicht erwartet werden. Die folgende Abb. 7 zeigt die Veränderung des Enzymmusters im Serum während der ersten 12 Stunden bei einer Traumagröße von 146 g.

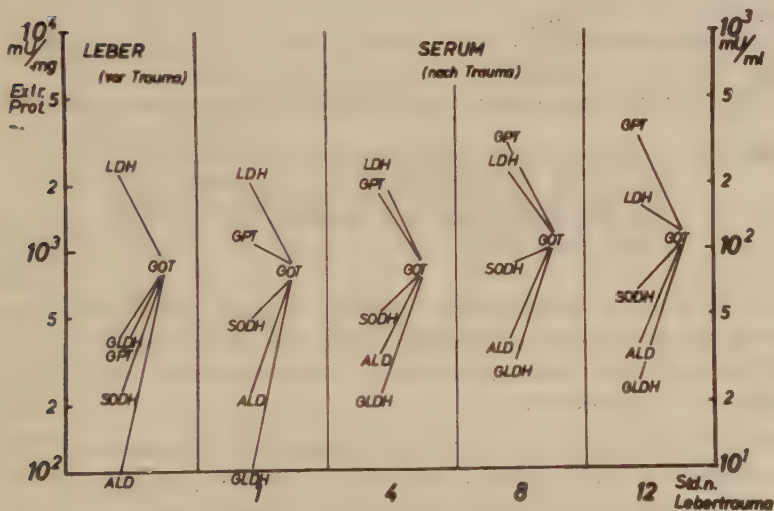


Abb. 7: Veränderung des Enzymmusters im Serum nach Lebertrauma während der ersten 12 Stunden.

Neben der verschiedenen Eliminationsgeschwindigkeit ist für die Verzerrung des Enzymmusters der Konzentrationsgradient zwischen Intra- und Extrazellulärraum, das Molekulargewicht und die intrazelluläre Lokalisation bestimmend (SCHMIDT u. Mit. (1966)). So zeigt das zeitliche Auftreten der Maxima eine deutliche Entsprechung in den Konzentrationsgradienten:

Enzym	Konzentrationsgradient zw. Leberzelle u. Serum (1)	Maximum nach h
GLDH	> 43000	8
SDH	> 48000	8
GOT	11600	12 - 24
GPT	10000	12 - 24
ALD	2700	48

Tab. 14: Verhalten des Konzentrationsgradienten zum Auftreten der Maximalwerte ((1) nach HESS)), (Aufgrund des uncharakteristischen Verlaufs ist die Bestimmung der Maximalwerte der LDH nicht möglich).

Auf der anderen Seite lassen sich die relativ niedrigen Werte der GLDH trotz hohem Gradienten auf einen verzögerten Austritt durch vollständige mitochondriale Lokalisation zurückführen.

Welche Forderungen sind nun an ein Enzym zur Diagnostik des Ausmaßes eines Lebertraumas zu stellen? Es können nur Aktivitätswerte von Enzymen Verwendung finden, die

- 1.) einen einmaligen Aktivitätsgipfel innerhalb von 12 h,
- 2.) keinen verzögerten Austritt durch vollständige oder teilweise Lokalisation in den Mitochondrien: GLDH, GOT,
- 3.) keine zu geringe Aktivität in der Leber: ALD,
- 4.) keine relative Organspezifität: LDH, ALD,
- 5.) keine zu hohe Eliminationsgeschwindigkeit: LDH, SDH, GOT, GLDH aufweisen.

Diese Forderungen werden lediglich durch die GPT erfüllt.

4.3 RECHNERISCHE ERFASSUNG DER TRAUMAGRÖSSE AUS DEM ENZYMVERHALTEN IM SERUM:

Aufgrund der Tatsache, daß der Enzymspiegel im Serum 1. abhängig ist vom Enzymgehalt der Leberzellen und 2. von der Verteilung im Extrazellulärraum, kann man unter Vernachlässigung der Eliminationsrate theoretisch die Traumagröße nach der Formel

$$\frac{\text{Aktivität im Serum} \times \text{EZ}}{\text{Aktivität/g Leberfeuchtgewicht}} = \frac{\text{mU/ml} \cdot \text{ml}}{\text{mU/g}} = (\text{g})$$

ermitteln.

In der folgenden Tabelle 15 ist ein Vergleich der theoretisch und durch Wiegen ermittelten Traumagrößen wiedergegeben. Es zeigt sich eine gewisse Übereinstimmung der durch Wiegen ermittelten und aus dem Enzymspiegel der GPT und ALD errechneten Werte.

	H1	H2	H3	H4	H5	H6
Durch Wiegen:	16,3	55,2	74,5	125,2	146,3	225,2 (g)
nach GPT:	30,9	60,1	83,1	124,3	145,1	223,1 (g)
nach ALD:	64	75,2	54,5	132,2	43,2	248,3 (g)
Dagegen trifft dies bei den übrigen Enzymen nicht zu:						
nach GLDH:	1,2	2,2	8,1	7,1	9,3	6,2 (g)
nach SDH:	-	-	37,8	-	51,6	67,5 (g)
nach GOT:	8,4	7,3	27,2	27,4	17,2	36,1 (g)
nach LDH:	8,1	15,9	14,3	14,8	15,1	15,5 (g)

Tab. 15: Vergleich der theoretisch und durch Wiegen ermittelten Traumagröße.

Stellt man eine Korrelationskurve zwischen den errechneten und den durch Wägung bestimmten traumatisierten Lebergebieten auf, so erkennt man, daß lediglich die Aktivitäten der GPT im Bereich der Korrelationsgeraden liegen. Die ALD ist aufgrund ihres ungleichmäßigen und späten Anstiegs nicht zu verwerten.

4.4 ÜBERTRAGBARKEIT AUF DEN MENSCHEN:

Da das Muster der Enzyme in der Leber beim Hund und beim Menschen für die gewählten Enzyme nahezu übereinstimmt, andererseits beim Menschen die GPT auch zu den leberspezifischen Enzymen zu rechnen ist (SCHMIDT u. Mit. (1962)), erscheint die Übertragung der gewonnenen Daten und Befunde auf einen Patienten mit einer Leberruptur gerechtfertigt. Verzerrungen sind beim Menschen noch weniger zu erwarten, da die Inaktivierungsgeschwindigkeit im menschlichen Serum noch langsamer verläuft. Eine laufende Bestimmung der Aktivität der GPT im Serum bei dem Verdacht auf ein Lebertrauma ist so als günstiges Mittel zur Früherkennung einer Leberruptur und zur Aussage über das Ausmaß der Leberläsion zu empfehlen.

5. ZUSAMMENFASSUNG:

- 1.) Im Tierexperiment besteht eine Korrelation zwischen Traumagröße und Anstieg der GPT im Serum. Die Höhe ihrer Aktivität erlaubt nach der Beziehung

$\frac{\text{Aktivität im Serum} \times \text{EZ}}{\text{Aktivität/g Leberfeuchtgewicht}} = \frac{\text{mU/ml} \cdot \text{ml}}{\text{mU/g}} = (\text{g})$
--

eine Berechnung des Traumaausmaßes der Leber. Intrazelluläre Lokalisation, Organunspezifischkeit oder Eliminationsgeschwindigkeit lassen die Aktivitäten der anderen gemessenen Enzyme im Serum nicht verwerten.

- 2.) Nur für die GPT verläuft die experimentell bestimmte Elimination ausreichend langsam, um ihre Aktivität in den ersten Stunden nach Lebertrauma zur Beurteilung des Traumaausmaßes heranzuziehen.
- 3.) Beim Patienten mit Verdacht auf ein Lebertrauma empfiehlt sich die Messung der GPT.

6. LITERATUR

AGRES, C.:

Heard injury and enzymes
Circulation 11, 711 (1955).

AMELUNG, D.:

Untersuchungen zur Größe der Eliminationsgeschwindigkeit von Fermenten aus dem Kaninchenserum
Z. phys. Chem. 318, 219 (1960).

ARTURSON, G. und B. PERSSON:

Serumtransaminase activity as an index of livercell destruction
Acta chir. scand. 117, 221 (1959).

ASADA, M.:

Transaminase activity in liverdamage
Med. J. Osaka Univ. 9, 45 (1958).

AYRES, P.R. und T.B. WILLIARD:

Glutamic oxalacetic transaminase levels in 266 surgical patients
Ann. intern. Med. 52, 1279 (1960).

BALDRICH, W.:

Das klinische Bild der Leberruptur
Diss. Würzburg 1956.

BECK, W.:

Bericht über 75 Leberverletzte
Langenb. Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 282, 872 (1955).

BRUNS, F.:

Aktivität der Aldolase bei Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 32, 656 (1954).

BRUNS, F. und E. BROSSWITZ:

Studien über die Ursachen des Enzymverlustes der geschädigten Zelle
Klin. Wschr. 39, 342 (1961).

FILIPPA, G.:

Die diagnostische Bedeutung der GLDH-Aktivität im Serum
Enzymol. biol. clin. 3, 97 (1963).

- FRANZ, J.:
Schwierigkeiten bei der Erkennung stumpfer Bauchtraumen
Zbl. Chir. 83, 1685 (1958).
- FRIEND, C., F. WROBLEWSKI und J.S. LA DUE:
Glutamatic oxalacetic transaminase activity in mice
with viral hepatitis
J. exper. med. 102, 699 (1955).
- GEISTHÖVEL, W.:
Kasuistischer Bericht über isolierte stumpfe Leber-
und Bauchspeicheldrüsenverletzungen
Zbl. Chir. 79, 2021 (1954).
- GERGEN, M.:
Spätergebnisse nach isolierten Leberverletzungen bei
stumpfen Bauchtraumen
Zbl. Chir. 85, 523 (1960).
- GONZENBACH, R.:
Die zentrale Leberruptur
Schweiz. med. Wschr. 1958, 876.
- HAUSS, W.H. und J. LEPPPELMANN:
Über Änderungen der Fermentaktivitäten in der Leber
als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Orga-
nismus
Klin. Wschr. 35, 71 (1957).
- HELLSTRÖM, G.:
Closed injury of the liver
Acta chir. scand. 122, 490 (1961).
- HESS, B.:
Enzyme im Blutplasma
Thieme-Verlag Stuttgart 1962.
- KARMEN, A., F. WROBLEWSKI und J.S. LA DUE:
Transaminase activity in human blood
J. clin. invest. 34, 126 (1955).
- KOMMERLE, F.:
Die stumpfen Bauchverletzungen
F. Enke-Verlag Stuttgart 1959.
- MADDING, G.:
Wound of the liver
Surg. Clin. N. Amer. 38, 1619 (1958).

- MADDING, G.:
Injuries of the liver
AMA Arch. Surg. 70, 748 (1955).
- MASON, E. und R. LEE:
A biochemical dissection of ischemic liver necrosis
Surgery 45, 765 (1959).
- MOLANDER, D.N. und M.M. FRIEDMAN:
Transaminase tissue levels in experimental
liver injury
Clin. Res. Proc. 4, 39 (1956).
- MÖRSDORF, K.:
SGOT bei lokaler Gewebsschädigung
Arch. exp. Path. Pharmakol. 238, 125 (1960).
- PERSON, D.A.:
Effect of operation on serum transaminase levels
Arch. surg. (Chicago) 77, 892 (1958).
- POPPER, H. und F. SCHAFFNER:
Die Leber
Gg. Thieme-Verlag Stuttgart 1961.
- REES, K.R. und K.P. SINHA:
Blood enzymes in liver injury
J. Path. Bact. 80, 297 (1960).
- REIFFERSCHIED, M.:
Chirurgie der Leber
Gg. Thieme-Verlag Stuttgart 1957.
- REIFFERSCHIED, M.:
Zur Klinik der Leberverletzungen
Langenb. Arch. klin. Chir. 288, 361 (1958).
- REHN, J. und E. KÖHNLEIN:
Über den Einfluß chirurgischer Eingriffe auf die
Fermentaktivitäten im Serum
Med. Welt 7, 347 (1960).
- SALEM, G., F. WEWALKA und P. WURNIG:
Lebertrauma-Beitrag zur Diagnostik und Prognose
Wien. klin. Wschr. 1953, 617.
- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT:
Methode und Wert der Bestimmung der Glutamat-
Dehydrogenase-Aktivität im Serum
Klin. Wschr. 40, 962 (1962).

- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT:
Enzymmuster menschlicher Gewebe
Klin. Wschr. 38, 957 (1960).
- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT:
Enzymbestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen
Enzymol. biol. clin. 3, 1-52 (1963).
- SCHRAMM, W.:
Fermentbestimmungen bei stumpfen Bauchtraumen
Med. Welt 1964, 706.
- SOVA, Z.:
Determination of GOT and GPT in blood serum of
hourses with liver injuries
Sbornic Ceskoslovenské akademie zemedelskych
ved 5, 155 (1960).
- SPARKMAN, R.:
Wounds of the liver
Ann. Surg. 139, 690 (1954).
- SPÄNGLER, H. und F. BRÜCKE:
Die Änderung von Fermentaktivitäten im Blutserum
nach experimentellem Lebertrauma
Wien. klin. Wschr. 11, 185 (1963).
- STUCKE, K.:
Leberchirurgie
Springer-Verlag Berlin 1959.
- WROBLEWSKI, F. und J.S. LA DUE:
Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac
and hepatic disease
Proc. S. exp. biol. (.N.Y.) 91, 569 (1956).
- WROBLEWSKI, F. und J.S. LA DUE:
Serum glutamic oxalacetic transaminase as an
index of liver cell injury
Ann. int. med. 43, 345 (1955).
- ZELMAN, S. und C. WANG:
Transaminases in serum and liver correlated with
liver cell necrosis in needle aspiration biopsies
Amer. J. med. sci. 237, 323 (1959).

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen,
dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik
Marburg, Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger, dafür zu danken,
daß ich meine Dissertation an seinem Institut schreiben
durfte.

Gleichzeitig danke ich Herrn Prof. Dr. H.-J. Streicher
und Herrn Dr. C. Herfarth für die Überlassung des Themas,
für Ratschläge, Anregungen und Hinweise, die mir bei der
Ausarbeitung der Dissertation zuteil wurden.

L e b e n s l a u f

Am 22. Mai 1937 wurde ich, Wolfgang B ö r n e r, als Sohn des Geologen Dr. Rudolf Börner und seiner Ehefrau Anni geb. Schirmer in Gießen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Gießen und Villingen (Oberhessen) besuchte ich das Alte Realgymnasium in Gießen und ab 1958 die Paul-Gerhard-Schule in Laubach, an der ich am 10. 3. 1959 das Abitur bestand.

Zu dem Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität Marburg und belegte die Fächer Musikwissenschaft, Philosophie und Psychologie, sattelte aber nach 2 Semestern im April 1960 auf Medizin um. Das Physikum bestand ich im Frühjahr 1963 und lege im Herbst und Winter 1966 vor dem Prüfungsausschuß für die Ärztliche Prüfung das Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Behrend, Berendes, Bickel, Bücher, Braun-Falco, Brück, Buchholz, Dimroth, Dölle, Exner, Gedigk, Golenhofen, Hamm, Hartmann, Hensel, Hildebrandt, Jacob, Kessler, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Mattes, Maurath, Marx, du Mesnil de Rochemont, Niessing, Oehme, Oehmig, Oksche, Petry, Petzoldt, Poetschke, Rodeck, Rohen, Salfeld, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schölmacherich, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Stender, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.

